

令和 5 年 10 月 26 日現在

機関番号：82710

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16722

研究課題名(和文)変形性関節症において変性軟骨から荷重により遊離し、滑膜病変を引き起こす因子の探索

研究課題名(英文) Exploration of the factors that are released from degenerated cartilage by loading and could cause synovial pathology in osteoarthritis.

研究代表者

津野 宏隆 (Tsunno, Hirotaka)

独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・リウマチ性疾患研究室・医師

研究者番号：90792135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：変形性関節症(OA)の病態を解明するために、罹患関節から採取した軟骨組織に平地歩行の際に軟骨に加わるのに近い荷重を繰り返し加えて、遊離するタンパクを抗体アレイ、定量的プロテオーム解析、およびルミネックスを用いた定量解析により調べた。その結果、OA軟骨からは荷重によってさまざまなタンパクが対照軟骨に比して多量に遊離することが明らかになった。遊離したタンパクにはalarminあるいはDAMPsに属する複数のタンパクのほか、血管新生作用を有するVEGF-A、aFGF、bFGF、TGF- β 、疼痛を強く誘発するNGFなどが含まれていた。本研究の結果はOAの病態を考えるうえで重要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症は社会の高齢化とともに患者数が増加している疾患であるが、その病態には不明な点が多く、疾患の発症や進行を抑止できる治療法は見当たらない。この疾患では滑膜病変も病態において中心的な役割を果たすことが明らかになった。本研究では滑膜病変の成立に関与するOA軟骨から遊離する因子を初めて直接的な方法で解析した。この知見は滑膜病変の成因を解明する上で極めて重要と考えられ、本研究の成果は滑膜病変を含めたOAの病態解明、およびそれを通じたOAの治療法、進行抑止法の確立に直接的に役立つものと思われる。

研究成果の概要(英文)：Synovial changes now have been known to play a central role in osteoarthritis (OA). Although the synovial changes are probably induced by proteins released from OA cartilage, few studies have conducted to identify such proteins. This study was performed to identify the released proteins. OA cartilages were obtained from OA knees at preserved areas and degenerated areas, while control cartilages were collected from non-arthritic knees. Released proteins were obtained from these cartilages by repeatedly applying compressive loading, simulating loading on cartilage in vivo. The released proteins were analyzed by antibody array analyses, a quantitative proteomic analysis, and Luminex assays.

The results of these analyses revealed that several alarmins, complement proteins, and angiogenic proteins are indeed released from OA cartilages, particularly from those obtained from the degenerated areas. This finding may be worth noting for understanding the pathology of OA.

研究分野：関節リウマチ、変形性関節症

キーワード：変形性関節症 軟骨 膝関節

1. 研究開始当初の背景

従来、軟骨の変性疾患とされてきた変形性関節症(OA)であるが、多くの疫学研究の結果から、滑膜病変がOAにおいても症状、とくに痛みの発現に深く関与していることが明らかになってきた¹。最近ではさらに早期OAにおいても滑膜病変が痛みの発生源として重要であることも報告されている^{2,3}。これらの知見から、滑膜病変を抑止できればOAの痛みが相当に軽減されることが期待される。しかしOAで滑膜に病変が生じる機序は未だに明らかになっておらず、このため滑膜病変を改善できる治療法も確立されていない。

臨床的な事実から、OAの滑膜病変には変性軟骨から遊離する因子が深く関与することは確実に思われる。実際、変性軟骨から遊離する因子がOAの病変を引き起こす可能性については以前から指摘されており、軟骨の変性産物、とくにフィブロネクチンやII型コラーゲンの変性断片が関与する可能性については1980年代から報告がある⁴。さらにその後、壊死細胞から放出されるDAMPs(damage-associated molecular patterns)あるいはalarminsと呼ばれる一群のタンパクが滑膜病変を引き起こす可能性も報告されている⁵。しかしこれらの因子が実際にどの程度の量OA軟骨から遊離するのかは明らかになっていない。膝関節など実際の荷重関節では軟骨に繰り返しの荷重が加わっており、滑膜病変を引き起こす因子が荷重によって軟骨から遊離する可能性も考えられる。本研究ではこのような背景から、膝関節から採取されたOA軟骨と対照軟骨に平地歩行の際に加わるのと同程度の荷重を繰り返し加えて遊離する因子を様々な方法で解析した。

OA関節で荷重が軟骨組織に及ぼす影響については以前から多くの報告があるが、それらのほとんどは荷重が軟骨あるいは軟骨細胞に与える影響について調べたものであり、本研究のように荷重によって遊離する因子を見出し、OAの病態との関連を検討した研究は見当たらない。軟骨から荷重によって生理活性を持つ因子が遊離するとすれば、そのような因子はOAの病態、とくに滑膜の変化に直接的に関与しうる。本研究は実際のヒトのOAの病態に極力近い条件で検討を行うため、その結果は、ヒトのOAの病態を直接的に示すものである可能性が高い。したがって本研究の成果は病態の解明や治療法の確立に大きく貢献するものとなることが期待された。

2. 研究の目的

本研究の目的は荷重によってOA軟骨から遊離してくる因子を網羅的に同定し、その中でOAの症状の発現と滑膜の変化に関与する因子を明らかにすることであった。

3. 研究の方法

(1)軟骨組織の採取

本研究は、施設の倫理審査委員会の承認を得て行われた。軟骨組織の採取は、各患者またはドナーの家族から書面によるインフォームドコンセントを得たうえで行われた。OA軟骨の採取は人工関節置換術の際に、末期の内側型OA膝関節において、脛骨関節面の肉眼的な変性部と非変性部からそれぞれ行った。OAの診断は確立された診断基準⁶に従って行われた。対照軟骨は、関節疾患や外傷の既往がなく、採取時にもとくに病的所見を認めなかった剖検例の膝関節において、脛骨近位関節面から採取した。これらの軟骨組織は、採取後、冷却したPBSで繰り返し洗浄したのち湿重量を測定し、グラフ用紙に載せた状態で普通写真を撮影したうえで-80°Cで保存した。撮影された写真を用いて、各組織の表面積を決定した。

(2)荷重により遊離するタンパクの調整

本研究では軟骨にin vivoで加わるのと同程度の荷重を加えて遊離するタンパクを解析することとした。具体的には、軟骨組織を、湿重量1gあたり2.5 mlのPBSとともにプラスチックバッグに封入した。このプラス

チックバッグを力学試験機 (Model SV-201NA、今田製作所、豊橋市) のプラットフォーム上に平らに置き、この試験機を用いて軟骨組織に平地歩行の際に軟骨組織へ加わるのに近い1MPaの荷重を60回、繰り返して加えた。荷重負荷ののちプラスチックバッグ内のPBSを回収し、遠心分離を行った後さらにポアサイズ 0.22 mmのフィルターで処理し、解析まで - 80°Cで保存した。

(3) 荷重により遊離したタンパクの解析

遊離したタンパクについて、抗体アレイ、isobaric tags for relative and absolute quantification (iTRAQ) によるラベリングを用いた定量的プロテオーム解析、Luminexによる定量解析の3通りの方法により解析を行った。抗体アレイを用いた解析では、Proteome Profiler Human Adipokine Array kit、Human Angiogenesis Array Kit、Human Chemokine Kit、Human XL Cytokine Array Kitの4種のアレイ(いずれも R&D Systems) が用いられた。実際の解析は製造者が定めたプロトコールに従って行われた。

定量的プロテオーム解析は変性部から採取されたOA軟骨2例分2検体と2例の剖検例から採取された対照軟骨2検体から調整された遊離タンパクを用いて行った。この解析は受託解析として行われ、実際の解析は先行論文⁷に準じて行われた。またLuminexによる解析は Magnetic Luminex Performance Assay and Human Luminex Discovery Assay (R&D Systems) および C3a Human ProcartaPlex Simplex kit (ThermoFischer Scientific) を用い、それぞれ製造者が定めたプロトコールに従って行った。

4. 研究の成果

4 - 1. 実験結果

(1) 抗体アレイによる解析

抗体アレイによる解析では各タンパクに対するspot densityをdensitometer で計測した結果から、対照軟骨、OA軟骨非変性部に比してOA軟骨変性部から遊離量が多いタンパクとして、Adiponectin、Fetuin B、IGFBP-3、IGFBP-4、SERPINE1などが見いだされた(右の表参照)。

Protein	Array
Adiponectin	Adi, Cy
CD14	Cy
Complement protein 5/5a	Cy
CXCL16	Ang
Cystatin C	Cy
DLK1	Adi
DPP4	Adi, Cy
Fetuin B	Adi
FGF-1	Ang
ICAM-1	Adi
IGFBP-2	Ang, Cy
IGFBP-3	Adi
IGFBP-4	Adi
IL-17A	Cy
IL-18BP	Cy
Lipocalin-2	Adi, Cy
SERPINE1	Adi, Cy
TIMP3	Cy
TIMP4	Ang
TYMP	Ang
VCAM1	Cy
Vitamin D binding protein	Cy

抗体アレイにより、変性部OA軟骨からの遊離量が非変性部OA軟骨、対照軟骨の遊離量よりも多いと判断されたタンパク。

抗体アレイの結果をdensitometerにより定量的に解析し、OA軟骨から遊離したタンパクの抗体スポットのdensityが対照軟骨、非変性部OA軟骨からのタンパクに対するdensityのいずれよりも2倍以上高値であったタンパクを示した。Adi、Cy、Angはタンパクがそれぞれ Human Adipokine Array kit、Human XL Cytokine Array Kit、Human Angiogenesis Array Kitにより見出されたものであることを示す。

(2) 定量的プロテオーム解析

定量的プロテオーム解析では、対照軟骨と軟骨変性部より採取したOA軟骨から遊離したタンパクの網羅的・定量的な比較の結果、変性部のOA軟骨からは対照軟骨に比べ cartilage oligomeric matrix protein (COMP)、fibronectin、lumican、fibromodulin、type II collagen、osteomodulin、type I collagen (α1 chain) などのマトリクスの構成要素が相対的に多量に遊離することが明らかになった。また興味深いことに、OA軟骨変性部からは荷重によってフィブリノーゲンを構成するAα、Bβ、γの3つのサブユニットすべてが対照軟骨より多量に遊離することも明らかになった。OA関節ではフィブリンが析出することは以前よりよく知られている。フィブリノーゲンに関するプロテオーム解析の結果はOA軟骨変性部においてフィブリンが何らかの病的な意義を持っている可能性を示すものと思われた。

(3) Luminexによる定量解析

Luminexを用いた定量解析では、上記の解析で見いだされた因子およびOAの病態や症状の発現に重要であることが報告されている因子について計測を行った。その結果、adiponectin、complement protein C3a および C5a、fibronectin、FGF-1 および 2、TGF-β1、VEGF-A、nerve growth factor (NGF) につ

いてOA軟骨変性部からの遊離量が対照軟骨に比して有意に多いことが明らかになった。また有意差はないものの、macrophage migration inhibitory factor (MIF)についてもOA軟骨変性部からの遊離量が対照軟骨に比して多い傾向がみられた。

4 - 2 . 実験結果に対する考察

OAの病態については現在、自然免疫系の活性化により引き起こされる慢性的な低レベルの炎症が重要な役割を果たすと考えられている。なかでもパターン認識受容体(PRR)と補体系の活性化は、OAにおける慢性炎症においてとくに重要と考えられている⁸⁻¹²。本研究の結果から、OA軟骨のとくに肉眼的な変性部から、荷重によってCOMPやfibronectin, lumican, fibromodulin, biglycan やdecorinが遊離することが明らかになった。これらの因子は自然免疫系の活性化を引き起こすDAMPsあるいはalarmin の主要な因子であり、Toll-like receptor-2, -4 などのパターン認識受容体(pattern recognition receptors, PRP)を活性化させる作用があるため、OAにおける炎症に深く関わっている可能性がある^{8,9,11,12}。このような可能性は今まで多くの論文や総説で述べられてきたが、実際のOA軟骨からalarmin の遊離を確認したのは本研究が初めてであり、その点で本研究の結果は有意義であると考えられた。

また、本研究では補体系の活性化を引き起こすC3aやC5aが、荷重によってOA軟骨から遊離することも明らかになった。C3aやC5aの濃度はOA関節の関節液において上昇することが報告されているが^{11,13}、その機序は不明であった。本検討の結果から、OA関節ではalarminに加えてC3aやC5aが変性部の軟骨から遊離し、関節内に炎症を引き起こすものと思われた。

本研究ではさらに血管新生を誘導する因子が複数、OA軟骨から荷重によって遊離することも見いだされた。血管新生は、OAにおける滑膜病変の特徴的な変化の一つである^{14,15}。本研究では、繰り返しの荷重によって、FGF-1, FGF-2, VEGF-A, TGF- β という血管新生誘導能を持つ4つの因子がOA軟骨のとくに変性部から遊離することが示された。現在、OA関節の滑膜における血管新生は、一般に炎症によって誘導されると考えられているが^{14,15}、今回の研究の結果から、OA軟骨から遊離するこれらの因子も血管新生に関与している可能性が示された。炎症と今回見いだされた上記4因子の関連は現時点では明らかではないが、これらの因子は、OA関節において炎症とともに滑膜における血管新生に関与しているのではないかと考えられた。

本研究におけるもう一つの知見は、OA軟骨変性部からのNGFの遊離である。NGFはOAにおける主要な発痛因子であり¹⁶、OA軟骨の軟骨細胞で発現する可能性も報告されてはいるが¹⁷、OA軟骨からNGFが遊離するかについての知見は今まで得られていなかった。本研究の結果、OA軟骨の変性部からは荷重によって実際にNGFが遊離することが明らかになった。軟骨組織には神経線維が存在しないため、軟骨組織内でNGFが産生されてもそれによって直接痛みが生じることはない。本研究の結果から、OA軟骨から遊離したNGFが関節液を介して滑膜組織に作用する結果、OAに伴う関節痛を誘発している可能性が考えられた。

以上、本研究ではOA軟骨から荷重によって遊離する因子に関する解析を行って一定の知見を得たが、実際にこれらの因子がOAの病態に関与するかは、これらの因子が関節液中でどの程度の濃度で存在し、滑膜組織に作用するかにかかっている。また今回OA軟骨からの遊離が確認された因子の中には元々血中に一定の濃度で存在することが知られている因子もある。そのような因子の場合、変性軟骨から遊離した因子が病的意義を持つかは、血中や関節液中、あるいは滑膜組織中にもともとどの程度の量で存在したかに依存する。これらの点については今後さらなる検討が必要ではあるが、今回の研究結果から得られた知見はOAの病態を考える上で有用な情報であることは間違いないと思われる。

引用文献

1. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 18.
2. Atukorala I, Kwok CK, Guermazi A, Roemer FW, Boudreau RM, Hannon MJ, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 390-395.
3. Felson DT, Niu J, Neogi T, Goggins J, Nevitt MC, Roemer F, et al. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24: 458-464.
4. Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol* 2009; 90: 463-479.
5. Millerand M, Berenbaum F, Jacques C. Danger signals and inflammaging in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 Suppl 120: 48-56.
6. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039-1049.
7. Hirayama S, Domon H, Hiyoshi T, Isono T, Tamura H, Sasagawa K, et al. Triosephosphate isomerase of *Streptococcus pneumoniae* is released extracellularly by autolysis and binds to host plasminogen to promote its activation. *FEBS Open Bio* 2022; 12: 1206-1219.
8. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 580-592.
9. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone* 2012; 51: 249-257.
10. Silawal S, Triebel J, Bertsch T, Schulze-Tanzil G. Osteoarthritis and the Complement Cascade. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2018; 11: 1179544117751430.
11. Struglics A, Okroj M, Sward P, Frobell R, Saxne T, Lohmander LS, et al. The complement system is activated in synovial fluid from subjects with knee injury and from patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 223.
12. van den Bosch MHJ, van Lent P, van der Kraan PM. Identifying effector molecules, cells, and cytokines of innate immunity in OA. *Osteoarthritis Cartilage* 2020; 28: 532-543.
13. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, Scanzello CR, Song JJ, Larsen DM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med* 2011; 17: 1674-1679.
14. Henrotin Y, Pesesse L, Lambert C. Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6: 20-34.
15. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 390-398.
16. Iannone F, De Bari C, Dell'Accio F, Covelli M, Patella V, Lo Bianco G, et al. Increased expression of nerve growth factor (NGF) and high affinity NGF receptor (p140 TrkA) in human osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1413-1418.
17. Blaney Davidson EN, van Caam AP, Vitters EL, Bennink MB, Thijssen E, van den Berg WB, et al. TGF-beta is a potent inducer of Nerve Growth Factor in articular cartilage via the ALK5-Smad2/3 pathway. Potential role in OA related pain? *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23: 478-486.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nogi Shinichi, Yano Yusuke, Kodama Kako, Tsuno Hiroataka, Ogihara Hideki, Kawakami Masahiro, Ohmori Tomoko, Sato Shinji, Matsui Toshihiro	4. 巻 1
2. 論文標題 Reversible Improvement of Arterial Stenosis and Wall Thickness in Takayasu Arteritis Through Treatment With Tocilizumab	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Internal Medicine: Clinical Cases	6. 最初と最後の頁 2767-7672
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7326/aimcc.2022.0705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kadoguchi T, Shimada K, Fukui N, Tanaka N, Tsuno H, Shiozawa T, Fukao K, Nishitani-Yokoyama M, Isoda K, Matsushita S, Yokoyama N, Daida H.	4. 巻 23(4)
2. 論文標題 Accumulation of polyunsaturated fatty acid-derived metabolites in the sarcopenic muscle of aging mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatrics and Gerontology International	6. 最初と最後の頁 297-303
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.14561.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 津野 宏隆, 田中 信帆, 大橋 暁, 岩澤 三康, 古川 宏, 福井 尚志
2. 発表標題 変形軟骨におけるプラスミン活性化の機序の解明 - 変形性膝関節症における軟骨変性にはプラスミンが関与している -
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富永 晃都, 大久 俊輝, 鈴木 智博, 澤田 崇幸, 矢野 裕介, 児玉 華子, 野木 真一, 津野 宏隆, 荻原 秀樹, 小宮 明子, 松井 利浩
2. 発表標題 成人Still病に急性呼吸窮迫症候群を合併した1例
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野木 真一, 鈴木 智博, 大久 俊輝, 矢野 裕介, 澤田 崇幸, 富永 晃都, 児玉 華子, 津野 宏隆, 荻原 秀樹, 松井 利浩
2. 発表標題 MRSA敗血症診断直後に抗MDA-5抗体陽性の急速進行性間質性肺炎合併Amyopathic Dermatomyositisが発覚した一例
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 児玉 華子, 大久 俊輝, 鈴木 智博, 澤田 崇幸, 矢野 裕介, 富永 晃都, 野木 真一, 津野 宏隆, 荻原 秀樹, 小宮 明子, 松井 利浩
2. 発表標題 高度難治性の痛風性関節炎に対し、外科的処置およびトシリズマブ(TCZ)導入によりコントロールできた一例
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 児玉 華子, 吉田 智哉, 鈴木 智博, 中島 壘, 大久 俊輝, 野木 真一, 津野 宏隆, 松井 利浩
2. 発表標題 関節リウマチと慢性経過・再燃を繰り返す間質性肺炎を合併する非典型的な経過を呈した抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の一例
3. 学会等名 第76回国立病院総合医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野木 真一, 鈴木 智博, 大久 俊輝, 中島 壘, 吉田 智哉, 児玉 華子, 津野 宏隆, 川上 正裕, 小宮 明子, 大森 智子, 松井 利浩
2. 発表標題 早期トシリズマブ併用にて大血管狭窄, 壁肥厚の可逆的な改善・正常化を定量的に評価できた高安動脈炎の一例
3. 学会等名 第76回国立病院総合医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	山崎 健,野木 真一,鈴木 智博,中島 壘,津野 宏隆,児玉 華子,大久 俊輝,吉田 智哉,萩原 秀樹,平井 志馬,松井 利浩
2. 発表標題	腰部脊柱管狭窄症で手術目的に入院したが、精査にてリウマチ性多発筋痛症と診断、手術することなくステロイド加療で症状改善した一例
3. 学会等名	第76回国立病院総合医学会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	鈴木 智博,津野 宏隆,吉田 智哉,大久 俊輝,中島 壘,児玉 華子,野木 真一,堀田 綾子,萩原 秀樹,松井 利浩,齋藤 生朗
2. 発表標題	蛋白尿、補体低下を呈するも、腎生検上、ループス腎炎が否定的だった全身性エリテマトーデス (SLE) の経験
3. 学会等名	第32回日本リウマチ学会 関東支部学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	津野 宏隆,田中信帆,内藤昌志,大橋暁,岩澤三康,福井尚志
2. 発表標題	変形性膝関節症の軟骨変性部ではマトリクスの変化によりプラスミン活性が誘導されている
3. 学会等名	第37回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	田中 信帆,津野 宏隆,内藤 昌志,岩澤 三康,福井 尚志
2. 発表標題	変形性関節症では綿溶系の活性亢進によりMMP-1が活性化される
3. 学会等名	第35回日本軟骨代謝学会
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 津野 宏隆, 田中 信帆, 内藤 昌志, 岩澤 三康, 福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症における滑膜内の血管増生機序の検討
3. 学会等名 第35回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 津野宏隆、田中信帆、大橋暁、岩澤三康、古川宏、松井利浩、福井尚志
2. 発表標題 変形性関節症に罹患した軟骨より荷重によって遊離する因子と滑膜における疼痛発生との関連の検討
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津野宏隆、田中信帆、大橋暁、岩澤三康、福井尚志
2. 発表標題 変形性関節症において変性軟骨より荷重によって遊離する因子の網羅的解析
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福井尚志、津野宏隆、田中信帆、大橋暁、岩澤三康
2. 発表標題 変形性関節症の病態に関する最近の理解 - 痛みと疾患進行のメカニズムを中心に -
3. 学会等名 JOSKAS/JOSSM2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroataka Tsuno, Nobuho Tanaka, Ohashi Satoru, Mitsuyasu Iwasawa, Toshihiro Matsui, Naoshi Fukui
2. 発表標題 A comprehensive proteomic analysis of the factors released from osteoarthritic cartilage by mechanical loading
3. 学会等名 23rd APLAR (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 信帆、津野 宏隆、大橋 暁、岩澤 三康、古川 宏、福井 尚志
2. 発表標題 滑膜炎のflareに着目した変形性膝関節症の関節液の解析
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福井 尚志、田中 信帆、津野 宏隆、大橋 暁、岩澤 三康
2. 発表標題 早期OAにおける滑膜炎
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 信帆、津野 宏隆、内藤 昌志、大橋 暁、岩澤 三康、田代 俊之、桂川 陽三、福井 尚志
2. 発表標題 変形性関節症における滑膜炎flareに着目した関節液の解析
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津野 宏隆、田中 信帆、内藤 昌志、大橋 暁、岩澤 三康、福井 尚志
2. 発表標題 変形軟骨におけるプラスミン活性化の機序の解明 変形性関節症における軟骨変性にはプラスミンが関与している
3. 学会等名 第34回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 津野 宏隆, 松井 利浩	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 リウマチ科 シクロホスファミド	

1. 著者名 津野 宏隆	4. 発行年 2022年
2. 出版社 (株)南江堂	5. 総ページ数 3
3. 書名 内科 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症はさまざまな病像を呈すると聞いたのですが,この病気を見逃さないためにどのような症候に気がつけたらよいでしょうか?	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 変形性膝関節症および肩関節周囲炎の疼痛改善剤	発明者 福井尚志、津野宏隆、田中信帆	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2023-011513	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	田中 信帆 (TANAKA NOBUHO) (60530920)	独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター) (82710)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------